

TUBE DIGESTIF ET PANCRÉAS

Irradiation du petit bassin et fonction ano-rectale

Plaidoyer pour une radiothérapie d'épargne sphinctérienne

POINT
DE VUE

Pascal GERVAZ (1), Philippe COUCKE (2), Michel GILLET (1)

(1) Département de Chirurgie Viscérale, (2) Département de Radio-Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne.

Le traitement adjuvant des cancers du rectum a pour buts de stériliser la maladie résiduelle infra-clinique et d'améliorer le contrôle local. Depuis plus de 20 ans, des milliers de malades ont été inclus dans des études randomisées, visant d'abord à mettre en évidence un gain de survie et une réduction des récidives loco-régionales, en relation avec la radiothérapie pré- ou postopératoire, combinée ou non à la chimiothérapie. Les conséquences en termes de qualité de vie de ces traitements ont pourtant été peu étudiées, et la tolérance fonctionnelle du néo-rectum et de l'appareil sphinctérien à la radiothérapie restent mal connues [1]. Les difficultés liées à l'étude des effets de l'irradiation sur les tissus normaux, ainsi que la variabilité inter-individuelle de la réponse à la radiothérapie, s'ajoutent et rendent le sujet plus complexe encore.

Les radiothérapeutes adaptent leur technique afin de réduire autant que possible la dose administrée aux tissus normaux avoisinant la tumeur. Dans le cas de l'irradiation du petit bassin, c'est l'intestin grêle qui a longtemps été considéré comme la structure à risque de complications, alors que l'atteinte du sphincter anal était rarement mentionnée [2]. Malgré les répercussions importantes de la dysfonction ano-rectale sur la qualité de vie des malades, l'atteinte du sphincter anal par la radiothérapie est restée un aspect négligé du traitement adjuvant des cancers du petit bassin [3]. Cet article a pour but, à travers une revue de la littérature, de mettre en évidence les effets qualitatifs et quantitatifs de la radiothérapie sur la fonction du sphincter anal, ainsi que de proposer une modification de la technique actuelle d'irradiation des cancers du bas rectum.

Technique

Les malades atteints d'un adénocarcinome de stade II ou III du rectum sont généralement considérés comme candidats à une radiothérapie adjuvante, associée ou non à la chimiothérapie. Aux Etats-Unis, contrairement à l'Europe, les oncologues privilégient la radiothérapie postopératoire. Ceci résulte en partie des recommandations édictées en 1990 par la Conférence de Consensus du National Institute of Health (NIH) [4]. A l'époque,

ces recommandations étaient fondées sur les résultats de trois grands essais randomisés du Gastrointestinal Study Group (GITSG-7175), du North Central Cancer Treatment Group (NCCTG-794751), et du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-R01) [5-7]. Dans ces essais étaient inclus des malades opérés entre 1975 et 1986, à une époque où les chirurgiens considéraient comme nécessaire une marge distale de 5 cm pour affirmer le caractère curatif de la résection. Il n'est donc pas surprenant, a posteriori, de constater que ces essais comprenaient une majorité d'amputations du rectum. Le tableau I résume le pourcentage de ce type d'interventions dans les essais thérapeutiques randomisés publiés à ce jour [5-15].

La diminution des interventions mutilantes a été l'un des grands progrès de la chirurgie colo-rectale depuis une quinzaine d'années. Durant cette période, la faisabilité des proctectomies avec anastomose colo-ale s'est accrue, grâce à l'utilisation des agrafeuses circulaires, mais aussi par la notion nouvelle qu'une marge de résection distale de 2 cm était oncologiquement adéquate, sous réserve d'une excision totale du mésorectum [16]. Il est donc logique de penser que dans les prochaines années un nombre croissant de malades atteints d'un cancer du bas rectum seront traités par une chirurgie d'épargne sphinctérienne associée à la radiothérapie pré- ou postopératoire. Les résultats fonctionnels de ce type de chirurgie sont-ils affectés par l'irradiation de l'appareil sphinctérien ? La technique d'irradiation peut-elle, elle aussi, être modifiée dans le sens d'une épargne sphinctérienne ? Les données présentées ci-après permettent de répondre positivement à ces deux questions.

Alors que plusieurs techniques chirurgicales nouvelles ont émergé durant ces vingt dernières années, notamment l'excision du mésorectum [17, 18] et le réservoir colique [19, 20], il est surprenant de constater que la technique d'irradiation pelvienne est, durant ce laps de temps, restée virtuellement identique. Ainsi, dans l'essai randomisé NSABP-R02 récemment publié [13], le petit bassin était traité avec 4 champs, les limites proximale et distale du champ étant situées au niveau de la jonction L5-S1 et de l'extrémité inférieure du foramen obturateur, respectivement, et ceci chez les malades ayant subi une résection antérieure basse. La dose globale était de 45 Gy administrée en 25 fractions quotidiennes de 180 cGy. Les malades étaient traités chaque jour, 5 jours par semaine. Le volume tumoral recevait un boost de 540 cGy, en 3 fractions de 180 cGy par jour. Ainsi, la dose totale administrée au volume tumoral était de 50,4 Gy, et le champ d'irradiation incluait systématiquement le canal anal et l'appareil sphinctérien (figure 1). Cette technique était comparable à celle utilisée lors de l'essai précédent NSABP-R01 [7]. En résumé, les modifications apportées à la technique d'irradiation dans les dernières années ont visé essentiellement à une meilleure

Travail soutenu par une bourse de la James Ewing Foundation for Clinical Research (The Society of Surgical Oncology, Inc.).

Mots-clés : Irradiation. Cancer. Rectum. Incontinence. Fonction. Devenir. Outcome.

Tirés à part : P. GERVAZ, Department of Colon and Rectal Surgery, Mayo Clinic Building E6-A, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail : gervaz.pascal@mayo.edu

Tableau I. – Pourcentage d'amputations du rectum (AAP) dans les études randomisées sur le traitement adjuvant des cancers du rectum.
Abdomino-perineal resections in randomized trials of adjuvant therapy for rectal cancer.

Essai	Période	Traitement par radiothérapie	Malades (N)	AAP N (%)	Rad	Ref
VASOG II	< 1982	Pre	320	302 (94)	18 × 1,75	[8]
EORTC	1976-81	Pre	341	277 (81)	15 × 2,3	[9]
Stockholm I	1980-87	Pre	772	486 (63)	5 × 5	[10]
GITSG	1981-85	Post	199	118 (59)	23 × 1,8	[5]
NSABP-R01	1977-86	Post	555	318 (57)	26 × 1,8	[7]
Swedish	1987-90	Pre	1 110	626 (56)	5 × 5	[11]
NCCTG-7951	1980-86	Post	204	101 (50)	28 × 1,8	[6]
NCCTG	1986-90	Post	660	308 (47)	28 × 1,8	[12]
Norway	1987-91	Post	136	58 (43)	23 × 2	[13]
NSABP-R02	1987-92	Post	694	177 (43)	28 × 1,8	[14]
Intergroup 0114	1990-92	Post	1 996	683 (40)	28 × 1,8	[15]
Total			6 687	3 454 (51,6)		

protection de l'intestin grêle, mais n'ont pas du tout envisagé une préservation de l'appareil sphinctérien [21].

Il est important de préciser la limite exacte du champ en direction caudale. En effet, l'inclusion du canal anal et de l'appareil sphinctérien dans le champ d'irradiation peut potentiellement induire des altérations structurelles et physiologiques, dont le potentiel évolutif avec les années est bien connu [22-24]. Le protocole de radiothérapie préopératoire utilisé dans l'étude de Stockholm I a ainsi entraîné un nombre élevé de complications osseuses et cardiovasculaires [10, 25]. Sans modifier la dose (5 × 5 Gy) ni le régime d'administration, mais en réduisant par la suite le champ d'irradiation en direction céphalique (de L1/L2 à L4/L5), les mêmes auteurs ont mis en évidence une diminution significative des complications radio-induites [26]. Il est évident que le nombre élevé des amputations du rectum dans ces études

ne justifiait pas, à l'époque, de s'intéresser aux tissus normaux exposés à l'irradiation en direction caudale.

Le fractionnement de la dose totale est également un paramètre important, susceptible de jouer un rôle dans la fréquence des complications de l'irradiation sur les tissus normaux. Plus petite est la dose par fraction, plus élevée est la probabilité d'épargner les tissus sains [27]. La mise en place de caches visant à soustraire une structure radio-sensible du champ d'irradiation a également fait ses preuves. En théorie, la réalisation de ces modifications est possible en cas de cancers du rectum moyen et distal (moins de 10 cm de la marge anale). Le repérage de la jonction du canal anal et de la muqueuse rectale (au niveau de la ligne pectinée) peut se faire au moyen d'un clip radio-opaque permettant au radiothérapeute de placer sur les champs antéro-postérieurs et latéraux un cache pour protéger le canal anal de l'irradiation (figure 2). La mise en place du clip au niveau de la ligne pectinée se fait lors de la rectoscopie initiale. Un premier cliché d'orientation est réalisé avant l'opacification du rectum, permettant ainsi de définir la limite supérieure du canal anal. Cette technique permet de modifier la limite inférieure du champ d'irradiation, qui sera alors située plus haut qu'habituellement. La partie supérieure de l'appareil sphinctérien reste exposée, mais la zone de haute pression du sphincter interne, qui représente le facteur déterminant de la continence, est ainsi épargnée.

La réalisation d'une véritable irradiation d'épargne sphinctérienne nécessite néanmoins des informations anatomiques plus détaillées. Grâce aux progrès de l'imagerie et de l'informatique médicales, il est désormais possible de reconstruire en 3D le contour de l'appareil sphinctérien à partir d'une tomographie computerisée (figure 3). Ces informations pourront permettre ensuite une meilleure conformation du volume irradié et d'adapter la direction des faisceaux d'irradiation en fonction de la localisation des tissus normaux [28]. La radiothérapie conforme tri-dimensionnelle s'est récemment imposée dans le traitement des cancers de la prostate [29, 30]. Appliquée au cancer du rectum, cette technique pourrait permettre de limiter la dose distribuée au canal anal. Il reste toutefois à démontrer que ce type d'approche ne compromet pas le devenir oncologique des malades atteints d'un cancer du rectum de stade II ou III.

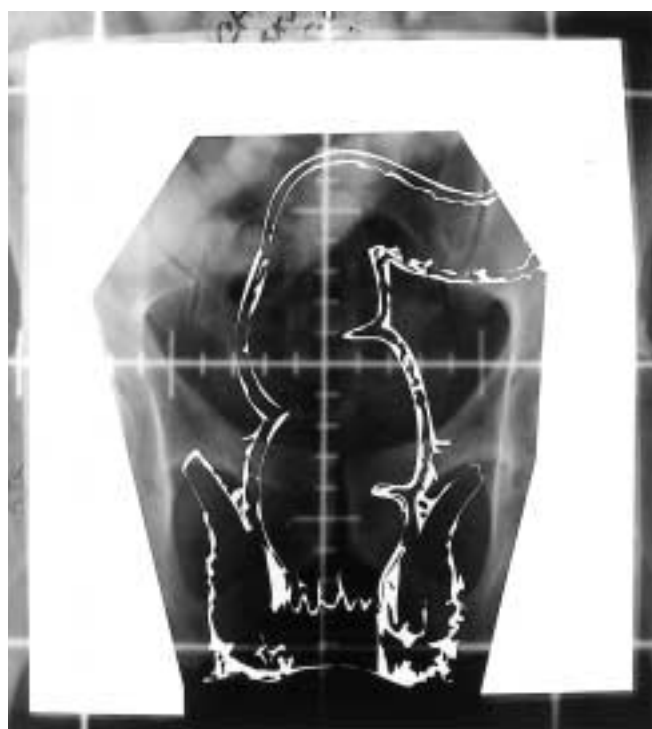


Fig. 1 – Champ d'irradiation pour cancer du bas rectum.
Irradiation field for low rectal tumors.

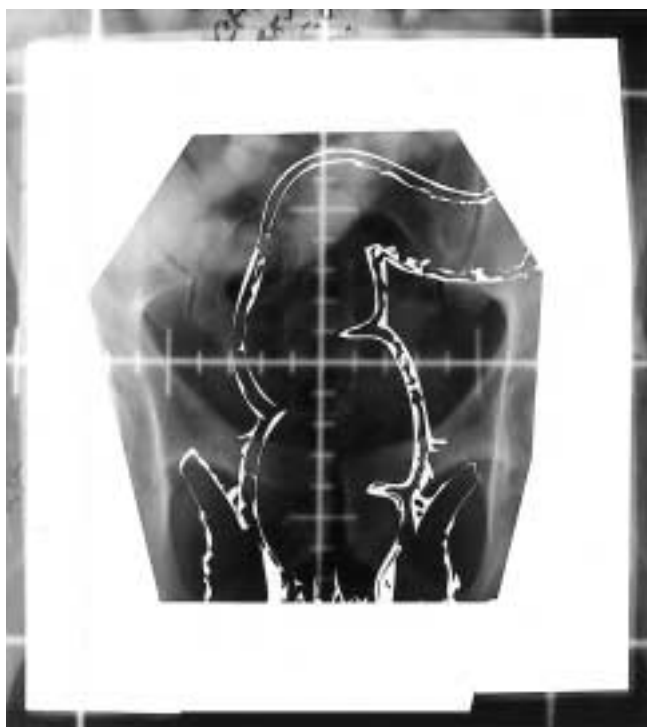


Fig. 2 – Radiothérapie d'épargne sphinctérienne. Un cache situé au niveau de la ligne pectinée évite l'irradiation du canal anal et de la zone de haute pression de l'appareil sphinctérien.

Sphincter-preserving radiotherapy. A shield located at the level of the dentate line protects the internal sphincter and the high pressure zone of the anal canal from irradiation.

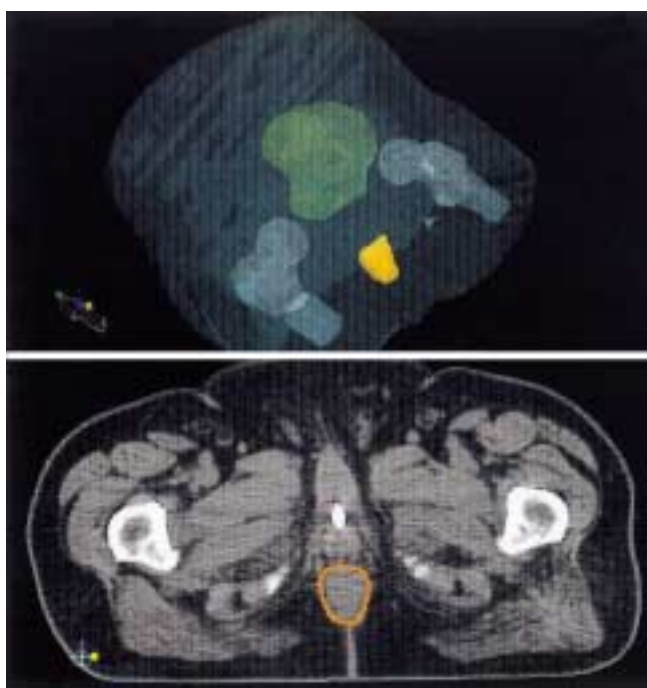


Fig. 3 – Radiothérapie tri-dimensionnelle conformelle. Scanner et simulation tri-dimensionnelle des structures du petit bassin : vessie, appareil sphinctérien et fémurs. Ces structures peuvent ensuite être exclues du champ d'irradiation, en modifiant l'orientation des faisceaux photoniques.

Three-dimensional conformal radiotherapy. CT scan-based 3D reconstruction of the normal structures of the pelvis: bladder, anal canal and femurs.

Données cliniques

Cancer de la prostate

Les preuves quantitatives des effets de la radiothérapie sur la fonction sphinctérienne sont plus faciles à établir chez des malades irradiés pour un cancer du canal anal ou de la prostate. Ceci est dû au fait que la résection antérieure basse, telle qu'elle est pratiquée pour les cancers du rectum, n'est pas exempte elle-même de conséquences fonctionnelles. Yeoh et al. ont, dans le cadre d'une étude prospective, étudié la fonction ano-rectale de 35 malades atteints d'un adénocarcinome localisé de la prostate, irradiés à raison de 55 Gy en 20 fractions sur une période de 4 semaines [31]. Quatre à six semaines après la fin de la radiothérapie, incontinence et besoins impérieux étaient rapportés chez 23 % et 45 % des malades, respectivement. La pression anale de repos (indicatrice de la fonction du sphincter interne, sous contrôle du système nerveux autonome) et la pression volontaire (indicatrice de la fonction du sphincter externe, dépendante du nerf honteux) étaient réduites comparativement aux valeurs mesurées avant l'irradiation [31]. Les raisons de ce type d'atteinte restent peu claires, mais il est intéressant de noter que l'électromyogramme demeurait inchangé, suggérant une atteinte myogène, plutôt que neurogène. Les mêmes auteurs ont par la suite rapporté que ces altérations persistaient plus d'un an [32]. Une autre étude a eu pour objet les modifications morphologiques et structurelles observées au niveau du canal anal chez 10 malades ayant développé une proctite radique après irradiation pour un cancer prostatique. Le sphincter interne était plus particulièrement touché, et histologiquement les auteurs notaient une atteinte du plexus de Auerbach ainsi qu'une hypertrophie compensatrice de la musculature lisse [33].

Cancer de l'anus

Dans une série de 106 malades traités par radio-chimiothérapie combinées (50 Gy + 5-FU + mitomycine C), Tanum et al. ont rapporté un taux global de complications de 15 %, ainsi qu'un taux d'incontinence de 6,7 % [34]. Une origine multifactorielle (invasion tumorale comprise) était l'explication avancée par les auteurs pour expliquer ces dysfonctions. Broens et al. ont publié les résultats fonctionnels d'un protocole de radio-chimiothérapie chez des malades ayant reçu une dose totale de 44 Gy, suivie par une application intra-rectale d'iridium 92 (correspondant à 20 Gy supplémentaires) [35]. A nouveau, une réduction plus marquée de la pression de repos que de la pression volontaire était observée, suggérant que le sphincter interne était la structure la plus susceptible de dysfonctionnement post-irradiation. Néanmoins, ces altérations manométriques n'étaient pas corrélées systématiquement avec le degré clinique d'incontinence. Plus récemment, Vordermark et al. ont bien établi, chez des malades atteints d'un carcinome épidermoïde de l'anus, que la fonction sphinctérienne et la qualité de vie étaient réduites après radio-chimiothérapie (dose totale 56 Gy) [36]. En comparaison avec des volontaires sains, les malades irradiés avaient des pressions de repos et volontaires significativement plus basses [36]. De plus, la corrélation des données manométriques avec le Gastrointestinal Quality of Life Index [37] confirmait que l'atteinte du sphincter interne était un facteur déterminant de moins bonne qualité de vie. Il est important de noter, toutefois, que les doses délivrées dans le traitement des cancers du prostate et de l'anus sont particulièrement élevées. De ce fait, toute extrapolation de ces résultats aux cancers du rectum reste sujette à caution.

Cancer du rectum

Identifier les conséquences fonctionnelles spécifiquement dues à la radiothérapie chez des malades opérés pour un cancer du rectum n'est pas chose aisée, car la chirurgie elle-même induit des modifications physiologiques importantes, surtout en cas d'anastomose colo-anale [38]. Le « syndrome de résection antérieure basse » est ainsi caractérisé par des pressions de repos abaissées, des exonérations plus fréquentes et des selles impérieuses. Ces altérations, décrites en dehors de tout traitement adjuvant, sont représentatives d'une compliance réduite du néo-rectum, ainsi qu'à des lésions du sphincter interne, peut-être dues à l'insertion transanale des agrafeuses mécaniques [39-41]. Néanmoins, il est généralement reconnu que la radiothérapie adjuvante est un facteur déterminant de dysfonction anorectale après résection antérieure basse ou proctectomie avec anastomose colo-anale. Le groupe de la Mayo Clinic a ainsi observé que les malades irradiés étaient plus souvent sujets à des épisodes d'incontinence ainsi qu'à des besoins impérieux [42]. Ces malades ayant été irradiés en postopératoire, il était logique de postuler que ces dysfonctionnements étaient dus en partie à l'irradiation du néo-rectum. Pourtant, les auteurs du Swedish Rectal Cancer trial [11] ont par la suite bien montré que la radiothérapie pré-opératoire elle aussi n'était pas exempte de conséquences fonctionnelles. Dans leur étude, 30 % des malades irradiés avaient des troubles fonctionnels anorectaux, contre 10 % dans le groupe des malades traités par chirurgie seule [43]. Les symptômes les plus souvent rapportés étaient l'incontinence et les besoins impérieux. La démonstration d'une causalité de type effet-dose entre irradiation et dysfonction sphinctérienne a été bien établie par Kusunoki et al. [44]. Ces auteurs ont démontré que les malades irradiés à hautes doses (80 Gy) présentaient des pressions de repos significativement plus basses que ceux irradiés à des doses intermédiaires (30 Gy) ; ces derniers avaient également des pressions plus basses que les malades traités avec chirurgie seule. Les résultats de cette étude japonaise suggéraient donc également que l'atteinte du sphincter interne était prédominante avec des techniques d'irradiation très différentes de ce qui est pratiqué dans les pays occidentaux.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord pour établir une corrélation entre irradiation du petit bassin et dysfonction sphinctérienne. Birnbaum et al. n'ont pas observé ce type de dysfonction chez 20 malades traités pour un cancer du rectum [45]. Cependant, les tumeurs étaient situées en moyenne 7,4 cm au-dessus de la marge anale, et dans la moitié des cas le canal anal était en dehors du champ d'irradiation. Les auteurs, dans un article ultérieur notaient qu'il était peu probable que la radiothérapie soit seule responsable des cas d'incontinence observés après proctectomie avec anastomose colo-anale ou résection antérieure basse [46]. Dans une autre étude, elle aussi caractérisée par un manque de puissance statistique, Ho et al. n'ont pas observé de modification des profils de pressions de l'appareil sphinctérien après radiothérapie [47]. A l'autre extrémité du spectre de présentation clinique, le groupe du Sloan Kettering Memorial Cancer Center a rapporté les résultats fonctionnels de malades présentant des tumeurs avancées du rectum envahissant le petit bassin, traitées par radiothérapie peropératoire. Une majorité de ces malades étaient mécontents du résultat fonctionnel, et deux tiers d'entre eux étaient incontinents avec des épisodes quotidiens justifiant le port d'une protection périméale [48]. Dans une étude prospective, Fichera et al. ont bien démontré que la radiothérapie adjuvante augmentait le risque d'incontinence chez les malades atteints d'un cancer du rectum moyen et bas qui subissent une résection antérieure basse, avec ou sans anastomose colo-anale [49]. Finalement, les données de notre laboratoire de physiologie anorectale indiquent que, 12 semaines après proctectomie avec anastomose colo-anale, les pressions de repos sont réduites de 51 % par rapport aux valeurs

préopératoires chez les malades irradiés, contre 24 % dans le groupe des malades traités par chirurgie seule. Les pressions volontaires, traduisant la fonction du sphincter externe, ne sont pas modifiées par le traitement adjuvant [50].

En résumé, la radiothérapie est fortement suspecte d'aggraver les dysfonctions sphinctériennes observées après résection antérieure basse ou proctectomie avec anastomose colo-anale. Néanmoins, il subsiste de nombreux points à éclaircir, comme la démonstration d'altérations moléculaires au niveau de la musculature lisse ou striée du canal anal. Ce type d'étude permettrait de documenter l'expression de cytokines telles que le transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) et le connective tissue growth factor (CTGF) qui jouent un rôle dans la fibrose post-radique survenant dans le sein et le poumon [51-53]. De plus, la chimiothérapie joue certainement un rôle important dans ces altérations fonctionnelles, notamment par la fréquence élevée de diarrhée qu'elle induit, ce facteur pouvant décompenser une incontinence chez des malades à la fonction sphinctérienne limite.

Conclusion

L'inclusion du canal anal dans le champ d'irradiation est effectuée en routine dans les cas de cancers du bas rectum de stades II et III. Les conséquences fonctionnelles, quantitatives et qualitatives, de l'irradiation sur la fonction ano-rectale sont établies. Les altérations radio-induites peuvent apparaître après un délai de plusieurs années, et sont irréversibles. Ces lésions affectent de façon prédominante le sphincter interne, dont l'intégrité fonctionnelle conditionne les mécanismes de la continence ano-rectale. Nous considérons dès lors comme logique de développer une stratégie de radiothérapie d'épargne sphinctérienne, en excluant le canal anal du champ d'irradiation. Ce concept devrait être évalué de façon critique, en vérifiant d'abord qu'il ne compromet pas le devenir oncologique des malades ; en particulier, le risque de récurrence anastomotique après proctectomie avec anastomose colo-anale doit être considéré [54]. Cette modification de la technique d'irradiation, simple à effectuer, pourrait réduire les effets secondaires de la radiothérapie sur l'appareil sphinctérien, et ainsi améliorer le résultat fonctionnel des exérèses de cancers du rectum. Dans ce contexte, l'apport des systèmes computerisés de reconstruction 3D pourrait jouer un rôle considérable, permettant de limiter l'irradiation des tissus sains avoisinants le rectum et le mésorectum.

Plus généralement, l'étude des conséquences fonctionnelles de la radiothérapie sur les tissus du petit bassin met en évidence l'intérêt d'une étroite collaboration entre chirurgiens, oncologues et radiothérapeutes ; les malades atteints de cancers de la prostate ou de l'endomètre pourraient également être inclus dans ce type de recherche, et en bénéficier.

RÉFÉRENCES

1. Cummings BJ. Adjuvant radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer* 1992;70:1372-83.
2. Midis GP, Feig BW. Cancer of the colon, rectum and anus. In : *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*. Philadelphie : Lippincott, 1999:178-222.
3. Tepper JE. Principles of radiation therapy for rectal cancer. In : Cohen AM, Winaver SJ, eds. *Cancer of the colon, rectum and anus*. New York : McGraw-Hill, 1995:623-31.
4. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.

5. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72.
6. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
7. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer : results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
8. Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW, Roswit B, Lee LE Jr, Keehn RJ. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 1986;58:352-9.
9. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208:606-14.
10. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995;75:2269-75.
11. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
12. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, McDonald JS, Haller DG. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7.
13. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:1130-5.
14. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-96.
15. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hallis D, Cooke E, Benson AB 3rd, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer : initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030-9.
16. Vernava AM 3rd, Moran M, Rothenberger DA, Wong WD. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:333-6.
17. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence ? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
18. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-9.
19. Lazorthes F, Fages P, Chiotasso P, Lemozy J, Bloom E. Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1986;73:136-8.
20. Parc R, Tiret E, Frileux P, Moszkowski E, Loygue J. Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1986;73:139-41.
21. Letschert JG, Lebesque JV, Aleman BM, Bosset JF, Horiot JC, Bartelink H, et al. The volume effect in radiation-related late small bowel complications : results of a clinical study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 1994;32:116-23.
22. Hanks GE, Diamond JJ, Krall JM, Martz KL, Kramer S. A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:499-505.
23. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1213-36.
24. Lundby L, Jensen VJ, Overgaard J, Laurberg S. Long-term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Lancet* 1997;350:564.
25. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66:49-55.
26. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long-term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996;78:968-76.
27. Smit BJ. Radiation related prognostic factors in radiation oncology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:7-12.
28. Bey P, Gerard JP. Practical determination of volume and doses in conformal radiotherapy. *Cancer Radiother* 1998;2:615-18.
29. Willett C. Technical advances in the treatment of patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1107-8.
30. Cardinale RM, Kavanagh BD. Conformal radiotherapy : what is it and why does it matter ? *Surg Oncol Clin N Am* 2000;9:415-34.
31. Yeoh EK, Russo A, Botten R, Fraser R, Roos D, Penniment M, et al. Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function. *Gut* 1998;43:123-7.
32. Yeoh E, Botten R, Russo A, McGowan R, Fraser R, Roos D, et al. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:915-24.
33. Varma JS, Smith AN, Busuttill A. Correlation of clinical and manometric abnormalities of rectal function following chronic radiation injury. *Br J Surg* 1985;72:875-8.
34. Tanum G, Tveit K, Karlsen KO, Hauer-Jensen M. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. Survival and late morbidity. *Cancer* 1991;67:2462-6.
35. Broens P, Van Limbergen E, Penninckx, Kerremans R. Clinical and manometric effects of combined external beam irradiation and brachytherapy for anal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:68-72.
36. Vordermark D, Sailer M, Flentje M, Thiede A, Kolbl O. Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma : quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol* 1999;52:239-43.
37. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmullig C, Neugebauer E, Troidl H. Gastrointestinal Quality of Life Index : development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995;82:216-22.
38. Olgne E, Baulieux J, de la Roche E, Adham M, Berthoux N, Bourdeix O, et al. Functional results of delayed coloanal anastomosis after preoperative radiotherapy for lower third rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2000;191:643-9.
39. Paty PB, Enker WE, Cohen AM, Minsky BD, Friedlander-Klar H. Long-term functional results of coloanal anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg* 1994;167:90-5.
40. Sun WM, Read NW, Katsinelos P, Donnelly TC, Shorthouse AJ. Anorectal function after restorative proctocolectomy and low anterior resection with coloanal anastomosis. *Br J Surg* 1994;81:280-4.
41. Williamson MER, Lewis WG, Holdsworth PJ, Finan PJ, Johnston D. Decrease in the anorectal pressure gradient after low anterior resection of the rectum. A study using continuous ambulatory manometry. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1228-31.
42. Kohlmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemberton JH, Martenson JA, Illstrup DM. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994;220:676-82.
43. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer : results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-51.

44. Kusunoki M, Shoji Y, Yanagi H, Kamikonya N, Sakanoue Y, Hishikawa Y, et al. Anorectal function after preoperative intraluminal brachytherapy and colonic J-pouch anal anastomosis for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993;80:933-5.
45. Birnbaum E, Dreznik Z, Myerson RJ, Lacey DL, Fry RD, Kodner IJ, et al. Early effect of external beam radiation therapy on the anal sphincter : a study using anal manometry and transrectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1992;35:757-61.
46. Birnbaum EH, Myerson RJ, Fry RD, Kodner IJ, Fleshman JW. Chronic effects of pelvic radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 1994;37:909-15.
47. Ho YH, Lee KS, Eu KW and Seow-Choen F. Effects of adjuvant radiotherapy on bowel function and anorectal physiology after low anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2000;4:13-6.
48. Shibata D, Guillem JG, Lanouette N, Paty P, Minsky B, Harrison L, et al. Functional and quality-of-life outcomes in patients with rectal cancer after combined modality therapy, intraoperative radiation therapy, and sphincter preservation. *Dis Colon Rectum* 2000;43:752-8.
49. Fichera A, Arenas RB, Melis M, Michelassi F. Prospective assessment of functional results after proctectomy with coloanal anastomosis (abstract). *Gastroenterology* 2000;118(suppl. 2) : 2396.
50. Gervaz P, Rotholtz N, Pisano M, Kaplan E, Secic M, Coucke P, et al. Quantitative short-term study of anorectal function after chemoradiation for rectal cancer. *Arch Surg* 2001;136:192-6.
51. Wang J, Zheng H, Sung CC, Richter KK, Hauer-Jensen M. Cellular sources of transforming growth factor β isoforms in early and chronic radiation enteropathy. *Am J Pathol* 1998;153:1531-40.
52. Richter KK, Langberg CW, Sung CC, Hauer-Jensen M. Increased transforming growth factor beta (TGF-beta) immunoreactivity is independently associated with chronic injury in both consequential and primary radiation enteropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:187-95.
53. Barcellos-Hoff MH, Derynck R, Tsang ML, Weatherbee JA. Transforming growth factor-beta activation in irradiated murine mammary gland. *J Clin Invest* 1994;93:892-9.
54. Antolak JA, Rosen II. Planning target volumes for radiotherapy : how much margin is needed ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1165-70.